



MINIRICO

MENTAL INTERVENTION AND NICOTINAMIDE RIBOSIDE SUPPLEMENTATION IN LONG COVID

VIL DU DELTA I FORSKNINGSPROSJEKTET: MENTAL TRENING OG NIKOTINAMID RIBOSID FOR LONG COVID?

FORMÅLET MED PROSJEKTET OG HVORFOR DU BLIR SPURT

Dette er et spørsmål til deg om å delta i et omfattende forskningsprosjekt for å undersøke effekten av to ulike behandlinger mot Long COVID, dvs. vedvarende symptomer og funksjonstap lang tid etter COVID-19 (koronavirus-infeksjon). Long COVID er ganske vanlig, men vi har lite kunnskap om hva slags behandling som er best. Dette forskningsprosjektet undersøker effekten av to behandlingsformer: Et mentalt treningsprogram (Mind-Body Reprocessing Therapy, MBRT) og kosttilskuddet Nikotinamid ribosid (NR, salgsnavn Niagen®). I tillegg vil vi undersøke om det er faktorer som kan forutsi hvem som vil ha best utbytte av en bestemt behandling.

Du blir spurt om å delta fordi du har utviklet Long COVID.

HVA INNEBÆRER PROSJEKTET FOR DEG?

De underliggende årsakene til Long COVID er i stor grad ukjente. Noen forskningsrapporter tyder på at sviktende energiproduksjon i kroppens celler bidrar til tilstanden. Kosttilskuddet NR er et vitamin som kan stimulere energiproduksjonen i cellene. Det er derfor mulig at NR kan lindre symptomer og bedre funksjon hos pasienter med Long COVID. Dosen av NR i dette prosjektet er 1000 mg (fire kapsler) morgen og kveld. Denne dosen er dokumentert å gi svært liten risiko for bivirkninger.

Andre forskningsrapporter tyder på psykiske og sosiale belastninger er en viktig årsak til utvikling av Long COVID. MBRT er et mentalt treningsprogram med mål om å redusere stress og bekymringstendens, og øke opplevelsen av mestring. MBRT er beslektet med kognitiv atferdsterapi, som er dokumentert å ha positiv effekt hos pasienter som sliter med senfølger etter enkelte andre infeksjoner, og det er derfor mulig at MBRT kan lindre symptomer og bedre funksjon hos pasienter med Long COVID. I dette prosjektet gis MBRT som én konsultasjon med lege etterfulgt av 3-5 konsultasjoner med psykolog/psykiater,



kombinert med tilgang til digitale verktøy og tilhørende øvingsoppgaver. Noen av konsultasjonene kan være videokonsultasjoner. En nærmere beskrivelse av MBRT er fritt tilgjengelig på nettet (<https://www.ahus.no/kliniske-studier/mental-trening-og-nikotinamide-riboside-for-senfølger-etter-covid-19>).

Forskningsprosjektet som du nå inviteres til å delta i er en såkalt 2 x 2 faktoriell randomisert kontrollert parallellgruppe-studie. I en slik studie prøver man ut to behandlinger samtidig, i dette tilfellet NR sammenliknet med placebo («narremedisin») og MBRT sammenliknet med vanlig oppfølging hos fastlegen. Dette innebærer at deltakerne fordeles til fire grupper:

- Én gruppe får NR og MBRT
- Én gruppe får NR og oppfølging hos fastlegen
- Én gruppe får placebo og MBRT
- Én gruppe får placebo og oppfølging hos fastlegen

Fordelingen til disse fire gruppen er helt tilfeldig (skjer ved hjelp av loddtrekning), og kan hverken påvirkes av deltakerne eller forskningspersonell. Fordelingen til NR eller placebo er «dobbelblindet» - det betyr at hverken deltakeren selv eller forskningspersonell vet om vedkommende har fått NR eller placebo før hele prosjektet er avsluttet.

Alle deltakerne blir grundig undersøkt ved studiesenteret på Akershus universitetssykehus ved tre tidspunkter: Før start av behandling, under behandling (rett før den avsluttes, dvs. 3 måneder etter behandlingsstart), og en stund etter avsluttet behandling (12 måneder etter behandlingsstart). Ved hvert av disse tre tidspunktene gjennomføres et standard undersøkelsesprogram som varer 1,5 – 2 timer, og som består av følgende fire deler:

1. *Legesamtale og legeundersøkelse.* Denne inkluderer blant annet lytting på hjerte og lunger, inspeksjon av svelg og ører, og måling av puls, blodtrykk, kroppstemperatur (i øret), vekt og høyde. Vi gjør stiksundersøkelse av en urinprøve, og hos alle kvinner mellom 18 og 50 år gjennomfører vi i tillegg rutinemessig en graviditetstest.
2. *Innsamling av biologisk materiale.* Vi tar blodprøver for «standardanalyser» (som blodprosenten, infeksjonsmarkører, lever- og nyrefunksjon, osv.), samt mer avanserte analyser av blant annet immunsystemet og hormonsystemet. Blodprøvene tas ved vanlig «stikk i armen» (ved albuen). Dette kan gjøre vondt – og alle deltakere får derfor tilsendt bedøvelseskrem («EMLA») som kan legges på huden i forkant av blodprøvetakingen.
3. *Funksjonstester.* Vi kartlegger autonome responser ved at hjerterefrekvensen (puls) registreres ved hjelp av EKG («ledninger» på brystkassen) i 5 minutter. Denne registreringen analyseres automatisk, og gir da informasjon om hvordan hjertet er påvirket av det autonome (ubevisste) nervesystemet. Målingene blir gjort i hvile. Det er ingen stikking eller annet ubehag forbundet med dem. Spirometri innebærer at man registrerer lungefunksjonen ved å puste inn i et apparat. Det er ikke ubehagelig eller risikofyllt. Kognitive tester betyr at vi blant annet tester hukommelse for tilfeldige tall og ord, og oppmerksomhet. De kognitive testene utføres dels sammen med forskningssykepleier, dels direkte på en PC ved hjelp av et spesialtilpasset program.



4. *Spørreskjema* inneholder spørsmål om blant annet symptomer, funksjonsnivå, visse personlighetstrekk og livsstil, samt evt. bivirkninger knyttet til behandlingen. Vi spør om bruk av alkohol og narkotika, ettersom dette vil kunne ha betydning for effekt av en behandling. Spørreskjemaet besvares via PC, og tar opptil 45 minutter.

I tillegg vil alle deltakerne bli fulgt opp gjennom det digitale oppfølgingsprogrammet Dignio®, som også brukes i vanlig pasientbehandling ved «hjemmesykehus». Her kan man blant annet rapportere eventuelle bivirkninger og uventede hendelser knyttet til en av behandlingene.

Deltakere som fordeles til MBRT blir også spurt om å besvare et kort elektronisk spørreskjema (om livskvalitet) underveis i behandlingsprosessen – dette tar ca. 5 minutter.

I prosjektet vil vi innhente og registrere opplysninger om deg. Det dreier seg om svarene på alle deler av undersøkelsesprogrammet beskrevet over. Disse opplysningene vil blant annet brukes til å vurdere om du tilfredsstiller diagnostiske kriterier for kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME), ettersom det er holdepunkter for at mange pasienter med Long COVID passer inn under denne diagnosen.

I tillegg vil hente opplysninger fra følgende medisinske registre og databaser: Norsk pasientregister, vaksinerregisteret Sysvak, Legemiddelregisteret, Meldesystem for smittsomme sykdommer (MSIS), Pandemiregisteret og Sykefraværregisteret. Opplysninger fra disse registrene vil brukes til å analysere om bestemte bakenforliggende faktorer har noe å si for effekt av behandlingen. Slike bakenforliggende faktorer omfatter: Gjennomgåtte infeksjoner siste år (inkl. COVID-19), vaksiner siste år (inkl. vaksine(r) mot COVID-19), andre sykdommer (for eksempel hjertesykdom, lungesykdom, psykisk sykdom), og alvorlighetsgrad av COVID-19 (for eksempel antall dager på sykehus). I tillegg vil data fra registrene brukes for å utelukke at deltakerne har andre tilstander som kan forklare vedvarende symptomer, og data fra Sykefraværregisteret vil kunne si noe om effekten av behandlingen på lang sikt.

Kun informasjon som er relevant for studien vil registreres på papir før de lagres i en godkjent database på Akershus universitetssykehus (Ahus) som er etablert for studien. En mer detaljert liste over opplysninger som blir innhentet fra registre er gitt i prosjektets forskningsprotokoll, som er fritt tilgjengelig på nettet (<https://www.ahus.no/kliniske-studier/mental-trening-og-nikotinamide-riboside-for-senfolger-etter-covid-19>). Denne listen vil kunne bli noe justert (uten at hovedkategoriene endres); vi vil i så fall sende endringsmelding til Regional Etisk Komite om dette, men ikke innhente nytt samtykke fra personene som deltar i prosjektet.

Dersom du blir med i prosjektet gir du også samtykke til at prøvemateriale inngår i en spesifikk forskningsbiobank på Akershus Universitetssykehus tilknyttet dette prosjektet. Prøvemateriale som inngår i biobanken stammer fra blodprøven, og omfatter dels «fullblod» (dvs. alle bestanddeler i blodet), og dels ulike elementer i blodet (som plasma/serum og undergrupper av hvite blodceller). Disse prøvene blir frosset for senere analyser. Lokal prosjektleder er ansvarshavende for biobanken. Biobanken opphører ved prosjektslutt. Opprettelse av denne biobanken er godkjent av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK).

MULIGE FORDELER OG ULEMPER

Det finnes ingen etablert behandling mot Long COVID. Hvis NR og/eller MBRT bidrar til å lindre symptomer og bedre funksjonsnivå, vil dette være en fordel for de deltakerne som har fått slik behandling i prosjektet. En mulig ulempe er bivirkninger til behandlingen. Både NR og MBRT regnes som helt sikre behandlingsformer ved flere forskjellige sykdomstilstander, og vi anser derfor risikoen for bivirkninger som svært liten. Vi vil likevel overvåke mulige bivirkninger svært nøye, både gjennom spørreskjemaer og ved at bivirkninger kan rapporteres spontant fra alle deltakerne via den elektroniske løsningen Dignio®. En uavhengig gruppe av erfarne forskere (en såkalt «datamonitoreringskomité») vil ha tilgang til alle rapporterte bivirkninger, og har myndighet til å stanse prosjektet dersom det vurderes som risikofylt for deltakerne.

Det finnes få data om bruk av NR hos gravide. Det er ingen holdepunkter for at NR kan ha negative effekter på fosteret i de dosene som brukes i dette prosjektet, men for sikkerhets skyld kan gravide kvinner ikke delta i prosjektet. Dersom du er kvinne i fertil alder (dvs. under 50 år) anbefaler vi også at du bruker sikker prevensjon i behandlingsperioden (dvs. de første tre månedene av prosjektet).

Deltakerne som ikke fordeles til behandling med NR og/eller MBRT, kan ikke motta slik behandling så lenge studien pågår. I den aktive behandlingsperioden av prosjektet (de første tre månedene) ønsker vi heller ikke at deltakerne mottar noen annen behandling mot Long COVID. Dette kan være en ulempe. Dersom prosjektet viser at NR og/eller MBRT er effektivt mot Long COVID, vil også de deltakerne som ikke ble fordelt til slik behandling i prosjektet få tilbud om dette etter at prosjektet er avsluttet.

Alle deltakerne må ved tre anledninger møte opp på Akershus Universitetssykehus til et standard undersøkelsesprogram av 1,5 – 2 timers varighet. Denne tidsbruken kan oppleves som en ulempe. Undersøkelsesprogrammet kan samtidig avdekke ukjente helseproblemer, noe som kan være en fordel. Hvis noe slikt skulle inntreffe, vil vi sørge for at både du og fastlegen din informeres om dette, og at du får videre oppfølging. Hvis helseproblemet fremstår som akutt og alvorlig vil vi omgående henvise deg til andre deler av spesialisthelsetjenesten hvis dette er nødvendig for å sikre deg forsvarlig helsehjelp.

Blodprøver kan oppleves smertefullt, noe som lindres ved bruk av bedøvelsesplaster (Emla®) hos de som ønsker dette. Ingen av de øvrige undersøkelsene i prosjektet er smertefulle eller risikofylte.

FRIVILLIG DELTAKELSE OG MULIGHET FOR Å TREKKE DITT SAMTYKKE

Det er frivillig å delta i prosjektet. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke. Det vil ikke ha noen negative konsekvenser for deg eller din behandling hvis du ikke vil delta eller senere velger å trekke deg. Dersom du trekker tilbake samtykket, vil det ikke forskes videre på dine helseopplysninger. Du kan kreve innsyn i opplysningene som er lagret om deg, og opplysningene vil da utleveres innen 30 dager. Du kan også kreve at dine helseopplysninger i prosjektet slettes.



Adgangen til å kreve destruksjon, sletting eller utlevering gjelder ikke dersom materialet eller opplysningene er anonymisert eller publisert. Denne adgangen kan også begrenses dersom opplysningene er inngått i utførte analyser.

Hvis det på noe tidspunkt skulle oppstå begrunnet mistanke om at dine symptomer har en annen årsak enn Long COVID, vil du ikke lenger kunne være med i prosjektet. Da vil de prosjektansvarlige sørge for at du får annen relevant helsehjelp.

Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til prosjektet, kan du kontakte prosjektleder (se kontaktinformasjon på siste side).

HVA SKJER MED OPPLYSNINGENE OM DEG?

Opplysningene som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet under formålet med prosjektet, og planlegges brukt til 2032. Eventuelle utvidelser i bruk og oppbevaringstid kan kun skje etter godkjenning fra REK og andre relevante myndigheter. Du har rett til innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg og rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene som er registrert. Du har også rett til å få innsyn i sikkerhetstiltakene ved behandling av opplysningene. Du kan klage på behandlingen av dine opplysninger til Datatilsynet og institusjonen sitt personvernombud.

Alle opplysningene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjenne opplysninger (=kodete opplysninger). En kode knytter deg til dine opplysninger gjennom en navneliste. Det er kun prosjektleder (prof. Vegard Bruun Bratholm Wyller) og forskningskoordinator i hans forskningsgruppe som har tilgang til denne listen.

Resultatene fra forskningsprosjektet vil bli publisert i medisinske fagtidsskrifter. Når resultatene presenteres på denne måten, er de helt anonyme – det vil altså ikke være mulig å gjenkjenne de enkelte deltakerne.

Opplysningene om deg vil bli oppbevart i fem år etter prosjektslutt av kontrollhensyn.

DELING AV OPPLYSNINGER OG OVERFØRING TIL UTLANDET

Ved å delta i prosjektet, samtykker du også til at kodete opplysninger kan overføres til utlandet som ledd i forskningssamarbeid og publisering i tråd med formålet angitt



innledningsvis. Koden som knytter deg til dine personidentifiserbare opplysninger vil ikke bli utlevert.

FORSIKRING

Deltakerne i intervensjonsgruppen er forsikret i henhold til de generelle pasientforsikringsordningene (jf. pasientskadeloven) ved Akershus Universitetssykehus.

OPPFØLGINGSPROSJEKT

Etter at dette forskningsprosjektet er avsluttet, kan det være aktuelt med et oppfølgingsprosjekt. I så fall vil vi kontakte deg igjen om dette. Deltakelse i et evt. oppfølgingsprosjekt er frivilling.

ØKONOMI

Vi tilbyr ikke noe honorar for å delta i forskningsprosjektet. Ingen av de involverte fagpersonene i prosjektet har noen økonomiske interessekonflikter.

GODKJENNINGER

Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk har gjort en forskningsetisk vurdering og godkjent prosjektet, jf. saksnr. 533539.

Akershus Universitetssykehus og prosjektleder prof. Vegard Bruun Bratholm Wyller er ansvarlig for personvernet i prosjektet.

Det rettslige grunnlaget for behandlingen av personopplysninger i prosjektet er personvernforordningen art. 6 nr. 1 bokstav e (behandling i allmennhetens interesse) og art. 9 nr. 2 bokstav j (behandling nødvendig for vitenskapelig forskning). Nasjonalt supplerende rettslig grunnlag er helseforskningsloven § 9. I tillegg innhentes ditt samtykke for å sikre medbestemmelse, åpenhet og forutsigbarhet for deg i prosjektet.

Du har rett til å klage på behandlingen av dine opplysninger til Datatilsynet, som kan kontaktes via postkasse@datatilsynet.no.

KONTAKTOPPLYSNINGER

Dersom du har spørsmål til prosjektet eller ønsker å trekke deg fra deltakelse, kan du kontakte prosjektleder professor/overlege Vegard Bruun Bratholm Wyller, tlf. 91 16 66 81, epost v.b.b.wyller@medisin.uio.no.

Dersom du har spørsmål om personvernet i prosjektet, kan du kontakte personvernombudet ved institusjonen: personvern@ahus.no.



JEG SAMTYKKER TIL Å DELTA I PROSJEKTET OG TIL AT MINE
OPPLYSNINGER BRUKES SLIK DET ER BESKREVET

Sted og dato

Deltakers signatur

Deltakers navn med trykte bokstaver